

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## COMPOSITION HAVING BONE STRENGTHENING ACTION

Patent Number: JP8165249

Publication date: 1996-06-25

Inventor(s): KAWASAKI ISAHIRO; KATO TAKESHI; NISHITANI TSUGUAKI

Applicant(s): SNOW BRAND MILK PROD CO LTD

Requested Patent:  JP8165249

Application

Number: JP19940333126 19941214

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K38/16; A23C9/13; A23C9/152; A23C19/00; A23L1/30; A61K38/23; C07K1/18; C07K14/47; C07K14/65

EC Classification:

Equivalents:

---

### Abstract

---

**PURPOSE:** To provide a composition effective for bone strengthening of an osteoporosis patient of mainly aged people or a school child in a growth period.

**CONSTITUTION:** This composition having bone strengthening action contains a basic protein fraction derived from milk and calcium derived from milk. This composition may be ingested in a shape of an oral administrating formulation or foods and drinks. Preferably, at least 50mg/100g of a basic protein fraction derived from milk and at least 250mg/100g of calcium derived from milk are contained in the case of foods, and at least 77mg/100g and 380mg/100g are contained respectively in the case of drinks. Absorbability of calcium is significantly increased with the composition having bone strengthening action and the bone strengthening action is reinforced. In the case of foods and drinks, the composition may be ingested in usual eating habit and effective for bone strengthening of an osteoporosis patient or a school child in a growing period.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-165249

(43)公開日 平成8年(1996)6月25日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 38/16	ABJ			
A 23 C 9/13				
9/152				
			A 61 K 37/ 14	ABJ
			37/ 30	
		審査請求 未請求 請求項の数10 FD (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願平6-333126

(22)出願日 平成6年(1994)12月14日

(71)出願人 000006699  
雪印乳業株式会社  
北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号  
(72)発明者 川崎 功博  
埼玉県川越市笠幡4881-21  
(72)発明者 加藤 健  
埼玉県川越市新宿町5-11-3  
(72)発明者 西谷 紹明  
埼玉県狭山市北入曽699-3 メゾンプレ  
ミールB-102

(54)【発明の名称】 骨強化作用を有する組成物

(57)【要約】

【目的】 高齢者に多い骨粗鬆症患者や成長期の学童の骨強化に有効な組成物を得る。

【構成】 乳由来の塩基性タンパク質画分および乳由来のカルシウムを含有することからなる骨強化作用を有する組成物。この組成物は、経口投与製剤の形態あるいは飲食品の形態で摂取することができる。食品の形態では、固形当たり、乳由来の塩基性タンパク質画分を少なくとも50mg/100g、および乳由来のカルシウムを少なくとも250mg/100g配合し、飲料の形態では、それぞれ、固形あたり、少なくとも77mg/100g、380mg/100g配合することができる。

【効果】 本発明の骨強化作用を有する組成物は、カルシウムの吸収性が大幅に向上し、骨強化作用が増強される。また飲食品の形態にした場合には、日常の食生活の中で摂取することができるので、骨粗鬆症患者や成長期の学童の骨強化に有効である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】乳由来の塩基性タンパク質画分および乳由来のカルシウムを含有し、骨強化作用を有することを特徴とする組成物。

【請求項2】経口投与製剤の形態である請求項1記載の組成物。

【請求項3】食品の形態である請求項1記載の組成物。

【請求項4】飲料の形態である請求項1記載の組成物。

【請求項5】固形換算で、乳由来の塩基性タンパク質画分を50mg/100g以上、および乳由来のカルシウムを250mg/100g以上含有する請求項1乃至3のいずれか記載の組成物。

【請求項6】固形換算で、乳由来の塩基性タンパク質画分を77mg/100g以上、および乳由来のカルシウムを380mg/100g以上含有する請求項4記載の組成物。

【請求項7】乳由来の塩基性タンパク質画分がアミノ酸組成中に塩基性アミノ酸を15重量%以上含有する、請求項1乃至6のいずれか記載の組成物。

【請求項8】乳由来の塩基性タンパク質画分がインスリン様成長因子-1を含有する請求項1乃至7のいずれか記載の組成物。

【請求項9】乳由来の塩基性タンパク質画分がインスリン様成長因子-1を固形換算で200μg/100g以上含有する請求項8記載の組成物。

【請求項10】乳由来の塩基性タンパク質画分が乳または乳由来の原料を陽イオン交換樹脂に接触させた後、塩濃度0.1~1.0Mの溶液で溶出した画分である、請求項1乃至9のいずれか記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、乳由来の塩基性タンパク質および乳由来のカルシウムを含有し、骨強化作用を有する組成物に関する。本発明における骨強化作用を有する組成物は、経口投与製剤あるいは食品や飲料（以下まとめて飲食品ということがある）の形態で用いられ、高齢者に多い骨粗鬆症患者や成長期の学童の骨強化に有効である。

## 【0002】

【従来の技術】近年、高齢者に骨粗鬆症、骨折、腰痛等の各種骨疾患患者が増加している。これは、カルシウムの摂取不足、カルシウム吸収能力の低下、閉経後のホルモンのアンバランス等が原因であるとされている。このように高齢者に多い骨粗鬆症や骨折などの各種骨疾患を予防するためには、骨量をできるだけ増加させて最大骨量(peak bone mass)を高めることが有効であるとされている。そして、最大骨量を高めるということは、まさしく骨を強化することに他ならない。上記したように、各種骨疾患患者の増加傾向にある現状の中、骨強化を目的として、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、乳酸カル

シウムなどのカルシウム塩や乳清カルシウム、牛骨粉、卵殻などの天然カルシウム剤が、単独またはカゼインフォスフォベプチド等のカルシウム吸収を促進すると考えられている素材と共に食品に添加されている。

【0003】しかしながら、これらのカルシウムを他の成分と共に食品として摂取した場合、その吸収率は50%以下であり、半分以上が吸収されずに体外に排出されてしまうと言われている。また、体内に吸収されたカルシウムもその形態や、同時に摂取される他の栄養成分の種類によって、骨への親和性が異なるので、骨代謝改善および骨強化作用を示さないこともある。この他、骨粗鬆症治療や骨強化のための医薬として、ビタミンD<sub>3</sub>やカルシトニン製剤などが知られているが、これらの医薬を用いた場合、耳鳴り、頭痛、食欲不振などの副作用を伴うことがあり、また、これらの医薬として用いられている物質は、安全性および経済性等の面から現在のところ飲食品類に添加できない状況にある。従って、骨粗鬆症という疾病的性質上、長期的に経口摂取することができ、直接的に骨に作用し、その予防または治療効果が期待できるような経口投与製剤あるいは飲食品の開発が望まれている。

【0004】骨強化のためには、十分な量のカルシウムを摂取する必要がある。一般に、カルシウムを豊富に含有する食品として、乳および乳製品、小魚、貝類などがあるが、中でも近年乳由来のカルシウムが生体に効率良く利用されることが知られるようになってきた[V. K. Kansal and S. Chaudhary, Milchwissenschaft, 37, 261 (1982)]。カルシウムを摂取するためには、乳および乳製品を多く摂取すればよいことになるが、栄養のバランスやカロリーの摂取量を考えると、むやみに乳製品を摂取することはできないという問題がある。

【0005】  
【発明が解決しようとする課題】本発明者らはこれまで食品素材に含まれる骨強化作用を示す画分について探索を進め、乳中に含まれる塩基性タンパク質画分に骨強化作用があることを明らかにした。この塩基性タンパク質は、乳あるいは乳由来の原料を陽イオン交換体と接触させることで容易に得られ、また得られた塩基性タンパク質を経口摂取することで骨を強化することができることを見い出し、先に骨強化剤として出願（特願平6-261609号）した。そして、この塩基性タンパク質画分の実際の食生活における有効な活用方法を更に検討したところ、これを乳由来のカルシウムと同時に摂取すると乳カルシウムの吸収率が向上し、骨強化作用が大幅に増強されることを見い出し、本発明を完成させるに至った。

【0006】  
【課題を解決するための手段】本発明は、乳由来の塩基性タンパク質および乳由来のカルシウムを含有し、骨強化作用を有する組成物である。本発明の骨強化作用を有する組成物は、経口投与製剤あるいは飲食品の形態で用い

られる。本発明の組成物は、乳由来の塩基性タンパク質画分を固形換算で50mg/100g以上および乳由来のカルシウムを250mg/100g以上含有している。食品の形態においても、固形換算で乳由来の塩基性タンパク質画分を50mg/100g以上、および乳由来のカルシウムを250mg/100g以上含有している。また本発明組成物は、飲料の形態においては、固形換算で乳由来の塩基性タンパク質画分を77mg/100g以上、および乳由来のカルシウムを380mg/100g以上含有することからなる。また本発明組成物を構成する乳由来の塩基性タンパク質画分のアミノ酸組成中に、塩基性アミノ酸を15重量%以上含有する。また本発明組成物を構成する乳由来の塩基性タンパク質画分は、インスリン様成長因子-1を含有している。また本発明組成物を構成する乳由来の塩基性タンパク質画分は、インスリン様成長因子-1を、固形換算で200μg/100g以上含有している。また本発明組成物を構成する乳由来の塩基性タンパク質画分は、乳または乳由来の原料を陽イオン交換樹脂に接触させた後、塩濃度0.1～1.0Mの溶液で溶出した画分である。

【0007】以下、本発明について詳細に説明する。本発明で用いられる乳由来の塩基性タンパク質は、牛乳、人乳、山羊乳、羊乳など哺乳類の乳から得られるものであって、直接的に骨に作用し、乳由来のカルシウムと同時に摂取することで、その骨強化作用を大幅に増強することができるものである。本発明の骨強化作用を有する組成物は、乳由来の塩基性タンパク質と乳由来のカルシウムとを同時に含有していれば経口投与製剤の形態あるいは飲食品の形態で用いることができる。経口投与製剤の形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、ドリンク剤、シロップ剤等を挙げることができる。また飲食品は、いかなる形態のものとしてもよいが、例えばプロセスチーズや発酵乳あるいは加工食品等を挙げることができる。また飲料では、飲用乳やドリンクヨーグルトあるいはコーヒー飲料や果汁等を挙げることができ、最終製品中でその活性が失われない製造方法によって得られた飲食品であれば全く制限されない。乳が主原料である飲食品では、その中に乳由来のカルシウムが本来含まれており、この場合には新たに乳由来のカルシウムを添加せずに、この乳由来のカルシウムを有効成分とすることも可能であり、また更に強化しても良い。

【0008】乳由来の塩基性タンパク質を調製する方法としては、アルギン酸ゲルを用いる方法(特開昭61-246198号公報)、硫酸化エステル化合物を用いる方法(特開昭63-255300号公報)、無機の多孔質粒子を用いる方法(特開平1-86839号公報)、陽イオン交換体を用いる方法(特開平5-202098号公報)、ウシインスリン様成長因子-1含有物の製造方法(特願平6-85333号公報)等があるが、本発明に使用する乳由来の塩基性タンパク質としては、上記の特願平6-85333号に記載されている

ウシインスリン様成長因子-1含有物の製造方法によって得られたもの、あるいは乳または乳由来の原料を陽イオン交換樹脂に接触させた後、樹脂に吸着した画分を塩溶液で溶出した画分を使用することが好ましい。

【0009】上記の乳または乳由来の原料を陽イオン交換樹脂に接触させた後、樹脂に吸着した画分を塩溶液で溶出する場合には、pHが4～8にある脱脂乳や乳清などの乳原料を陽イオン交換樹脂(好ましくは、スルホン酸基を交換基として持つもの)と接触させた後、樹脂を塩濃度が0.1M以上1.0M以下の例えは塩化ナトリウムや炭酸ナトリウムあるいはクエン酸ナトリウム等の水溶液で溶出し、溶出画分を回収する。乳原料のpHが4以下であると、塩基性タンパク質以外のタンパク質も陽イオン交換体に吸着して得られた画分中の塩基性タンパク質含有率が低下し、一方pHが8以上では塩基性タンパク質の回収率が低下する。陽イオン交換体からの塩基性タンパク質の溶出に必要な塩濃度は、1.0M以下であるが、溶出液の塩濃度が0.1M未満の場合には溶出が不十分となり好ましくない。そして得られた画分を、イオン交換法、逆浸透法、限外濾過法、電気透析法などの手段で脱塩および濃縮し、必要に応じて乾燥して粉末化することができる。このようにして得られた塩基性タンパク質画分中には、固形重量で約40%以上のラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼを含有している。また骨芽細胞を活性化し、骨を強化する作用を有するインスリン様成長因子-1(以下IGF-1という)[齊藤史郎ら、日本臨床、48, 2779(1990)]も固形100g当たり200～500μg含有している。そしてこの画分のアミノ酸組成中に15重量%以上の塩基性アミノ酸を含有している。

【0010】本発明組成物中の乳由来のカルシウムは、例えば、乳のカゼインに酸を添加してpH5.5以下とし、該カゼインからカゼイン結合性カルシウムおよびコロイド状カルシウムを選択的に分離し、回収する乳由来のカルシウム剤の製造方法(特開平6-125740号公報)によって得られたカルシウム、あるいは市販のラクトバル(DMV社製)や中外CA-18(中外製薬社製)等の乳由来のカルシウムを用いることができる。

【0011】このようにして得られた乳由来の塩基性タンパク質と乳由来のカルシウムを用いて経口投与製剤を40 製造する場合には、有効成分としての乳由来の塩基性タンパク質と乳由来のカルシウムとを、製剤の分野において通常用いられる製剤成分、例えば増量剤、希釈剤、溶剤及び充填剤等のような賦形剤；溶解補助剤、可溶化剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤及び徐放化剤等のような補助剤；または抗酸化剤、保存剤、光沢剤、甘味剤、着色剤、着香剤等の添加剤と混合し、常法により適当な形態に成形したり、または液剤とすることができます。経口投与製剤は、乳由来の塩基性タンパク質と乳由来のカルシウムの他に、その他の一種または2種以上の薬効成分を含むものであって

もよい。

【0012】また食品へ配合した時、後述する動物実験の結果から明らかのように、固形100g当たり塩基性タンパク質を50mg以上と乳由来のカルシウムを250mg以上とを同時に配合し、これを摂取した場合に骨強化作用が認められる。飲料では、固形100g当たり、塩基性タンパク質を77mg以上と乳由来のカルシウムを380mg以上とを配合した場合に同様の効果が認められる。なお、この様に乳由来塩基性タンパク質ならびに乳由来カルシウムを配合した飲食食品中には、IGF-1が固形100g当たり0.5  $\mu$ g以上含まれている。通常の乳製品をベースに乳由来の塩基性タンパク質を配合する場合には、例えば牛乳や醸乳には固形分100g当たり900mg以上の乳由来のカルシウムが含まれており、またプロセスチーズには約620mg程度の乳由来のカルシウムが含まれているため、これらに所定量の乳由来塩基性タンパク質のみを添加しても骨強化作用は期待できる。一方、全く乳成分を含まない食品や乳成分の含量が一定量以下の食品では、乳由来の塩基性タンパク質と同時に乳由来のカルシウムも添加しなければならない。これらの添加方法については特に制限は無く、通常の方法が用いられる。また、しばしば、生理活性タンパク質は、加熱により失活し、その効力を失うことが多いが、塩基性タンパク質画分については、通常の殺菌温度まで加熱してもその効力を失うことはない。飲用牛乳に乳由来の塩基性タンパク質を配合する場合では、まず生乳100ml当たり10mg以上の濃度となるように乳由来の塩基性タンパク質を加え、ホモゲナイズし、殺菌、冷却した後、容器に充填する。

【0013】また発酵乳においては、原料乳、例えば脱脂乳または脱脂粉乳に水を加えて溶解した物を加熱殺菌後冷却し、これに所定量の乳由来の塩基性タンパク質を添加し、ストレプトコッカス・ラクチス・サブスピーシーズ・サーモフィルス(*S. lactis* sp. *thermophilus*)、ラクトバチルス・ヘルベティクス(*L. helveticus*)、ラクトバチルス・クレモリス(*L. cremoris*)、ラクトバチルス・アシドフィルス(*L. acidophilus*)あるいはビフィドバクテリウム・スピーシーズ(*Bifidobacterium species*)等の乳酸菌の一種または二種以上を接種して発酵させる。そして乳酸酸度が0.8~1.5%あるいはpHが4.0~4.5になつたら、10°C以下に冷却する。

【0014】発酵乳に乳由来の塩基性タンパク質を添加する方法としては、上記したようにスターターカルチャーに塩基性タンパク質を添加した後、乳培地に接種して発酵させる方法、または加熱殺菌後の乳培地に乳酸菌を接種して発酵させ、その後所定量の乳由来の塩基性タンパク質を添加する方法がある。しかし、スターターカルチャーに塩基性タンパク質を添加した後、発酵させる方法が、得られた発酵乳中で塩基性タンパク質が均一に分散しているため好ましい。これは、例えば攪拌型ヨーグルトでは、発酵後に塩基性タンパク質を添加しても発酵

乳中に均一に分散することができなかつたり、また静置型ヨーグルトでは、個食容器にスターターカルチャーを含有する培地を充填して発酵させるため、実質上乳由来の塩基性タンパク質を添加することができないという問題がある。

【0015】乳由来の塩基性タンパク質を発酵乳に利用する場合には、スターターカルチャーへの乳由来の塩基性タンパク質の添加量は、最終製品中の乳由来の塩基性タンパク質の濃度から逆算して求める。例えば、最終製品中の乳由来の塩基性タンパク質の濃度を固形100g当たり50mgとし、スターターカルチャーを5%添加する場合には、スターター中の乳由来の塩基性タンパク質の添加量は、固形100g当たり100mgになる。ヨーグルトを製造する場合には、常法に従って乳脂肪分を3.5%程度に標準化した生乳を培地とし、これを殺菌した後、上記のように調製したスターターカルチャーを接種して発酵させる。またサワーカリームを製造する場合には、培地として乳脂肪45%程度のクリームが用いられ、クワルクを製造する場合には、培地として脱脂乳が用いられる。培地の殺菌条件には、特に制限がなく、90°C、10分間、あるいは97°C、15秒間といった通常行われている条件が採用できる。スターターカルチャーの接種は、培地を培養温度(製品によって異なるが、25~45°C程度)まで冷却した後、乳量の1~10%程度添加する。接種後の充填、発酵、フレーバリング、冷却等の工程は、常法に従って実施することができる。

【0016】プロセスチーズに乳由来の塩基性タンパク質を配合するには、原料チーズを乳化する際に溶融塩等の副原料と一緒に加えても良いし、またあらかじめ添加水や溶融塩に添加して原料チーズとよく混合し、その後乳化する方法が採用できる。乳化温度は、通常のプロセスチーズを製造する方法と同じ乳化温度でよく、水分含量、pHともに特に制限されることはない。

【0017】次に、実施例及び試験例を示して本発明を詳細に説明する。なお、以下に示す実施例は、本発明をより具体的に示す例であり、これにより本発明が限定されるものではない。

#### 【0018】

##### 【実施例1】

##### 40 塩基性タンパク質の調製

陽イオン交換樹脂のスルホン化キトバール(富士紡績株式会社製)400gを充填したカラム(直径5cm×高さ30cm)を脱イオン水で十分洗浄した後、このカラムに未殺菌脱脂乳40リットル(pH6.7)を流速25ml/minで通液した。通液後、このカラムを脱イオン水で十分洗浄し、0.98M 塩化ナトリウムを含む0.02M 炭酸緩衝液(pH7.0)で樹脂に吸着した塩基性タンパク質画分を溶出した。そして、この溶出液を逆浸透膜により脱塩し、濃縮した後、凍結乾燥して粉末状の塩基性タンパク質画分21gを得た。

## 【0019】塩基性タンパク質画分の成分組成

上記で得られた、塩基性タンパク質画分について、常法に従い、その成分組成を分析した。その結果を表1に示す。

## 【0020】

## 【表1】

水分	1.06(重量%)
タンパク質	96.50
脂肪	0.56
灰分	0.27
その他	1.61

## 【0021】塩基性タンパク質画分中のタンパク質組成

上記で得られた塩基性タンパク質画分について、常法に従い、そのタンパク質組成を分析した。ラクトフェリンおよびラクトバーオキシダーゼ含量については通常のエンザイムイムノアッセイ法で、IGF-1 含量についてはラジオイムノアッセイ法で測定した。その結果を表2に示す。

## 【0022】

## 【表2】

ラクトフェリン	42.5(重量%)
ラクトバーオキシダーゼ	45.6
IGF-1	0.005
その他	11.895

## 【0023】塩基性タンパク質画分中のアミノ酸組成

上記で得られた塩基性タンパク質画分について、常法に従い、そのアミノ酸組成を分析した。その結果を表3に\*

\*示す。

## 【0024】

## 【表3】

アスパラギン酸	10.1(重量%)
セリン	5.3
グルタミン酸	12.3
プロリン	4.7
アラニン	5.7
ロイシン	10.2
リジン*	8.4
ヒスチジン*	2.5
アルギニン*	7.2
その他	33.6

\* 塩基性アミノ酸

## 【0025】

【実施例2】実施例1で得られた乳由来塩基性タンパク質を用いて、飲用牛乳を製造した。生乳100cc 当たり、それぞれ2、10、20、40、100mgの乳由来の塩基性タンパク質を加え、120kg/cm<sup>2</sup> でホモゲナライズした後、120 °Cで4秒間殺菌した。その後、常法に従って冷却、充填を行った。得られた飲用牛乳は、乳由来の塩基性タンパク質を含んでいても、風味は通常の飲用牛乳と全く同様であった。飲用牛乳中のカルシウム含量は130mg/100ml ( 固形換算で約1030mg/100g) で、またIGF-1 含量はラジオイムノアッセイで測定した結果、表4に示す通りであった。

## 【0026】

## 【表4】

飲用牛乳に添加した 乳由来塩基性タンパク質画分(mg/100ml)	2	10	20	40	100
IGF-1(μg/100ml)	0.10	0.52	1.02	2.04	5.10

## 【0027】

【実施例3】実施例1で得られた塩基性タンパク質を用いて、ヨーグルトを製造した。脱脂粉乳を固形率が12%となるように水に溶解し、これにヨーグルト100g 当たり、それぞれ2、10、20、40、100mg になるように乳由来の塩基性タンパク質を加え、これを90°Cで20分間加熱殺菌した後、25°Cに冷却し、L. acidophilusとS. thermophilusを接種した。乳酸酸度が1.0%、pHが4.3 になった時点で5°Cに冷却した。この様にして得られ

たスターターカルチャーを、殺菌した脂肪分3.5%の生

乳に5%接種した。スターターを接種後、発酵、フレーバリング、冷却を常法どおり行った。また、得られたヨーグルトは、塩基性タンパク質画分を含有していても、風味、物性、食感には全く影響を及ぼさなかった。ヨーグルト中のカルシウム含量は、130mg/100g ( 固形換算で約1030mg/100g) で、またIGF-1 含量はラジオイムノアッセイで測定した結果、表5に示す通りであった。

## 【0028】

## 【表5】

## ヨーグルトに添加した

乳由来塩基性タンパク質画分(mg/100g)	2	10	20	40	100
IGF-1(μg/100g)	0.11	0.53	1.04	2.09	5.24

## 【0029】

【実施例4】実施例1で得られた塩基性タンパク質画分を用いて、プロセスチーズを製造した。原料チーズとして、ゴーダチーズとchedarチーズを1:1の割合で混合し、これに溶融塩としてクエン酸ナトリウムを原料チーズに対して2%、水を10%およびプロセスチーズ100g当たり、10、20、50、100、150mgになるように乳由来の塩基性タンパク質画分を配合し、乳化温度85°Cで常法に従って乳化した。乳化後、チーズをカルトンに充填\*

10 \*し、2昼夜5°Cで冷却した。得られたプロセスチーズのカルシウム含量は、620mg/100gで、IGF-1含量は、ラジオイムノアッセイ法で測定した結果、表6に示す通りであった。また、得られたプロセスチーズは、塩基性タンパク質画分を含有していても、風味、物性、食感には全く影響を及ぼさなかった。

## 【0030】

【表6】

## プロセスチーズに添加した

乳由来塩基性タンパク質画分(mg/100g)	10	20	50	100	150
IGF-1(μg/g)	0.48	1.01	2.39	4.76	7.16

## 【0031】

【実施例5】実施例1で得られた乳由来の塩基性タンパク質粉末および乳由来のカルシウムとして、ラクトバル(DMV社製)の粉末を、ゼラチンよりなるソフトカプセル中に一錠当たり乳由来の塩基性タンパク質が50mgおよび乳由来のカルシウムが250mgとなるように充填して骨強化作用を有する経口投与製剤を得た。

【0032】次に動物実験により本発明の効果を確認した試験例を示す。

【試験例1】実施例1で得られた乳由来の塩基性タンパ

ク質および乳由来のカルシウムとして、ラクトバル(DMV社製)を用い、動物実験により、その骨強化作用を発現するのに必要な乳由来の塩基性タンパク質の量を検討した。実験動物には4週齢のSD系雌ラットを用いた。1週間の予備飼育の後、卵巢摘出手術を施し、その後、カルシウム欠乏食で5週間飼育して動物実験に供した。尚、30 卵巢を摘出し、カルシウム欠乏食で5週間飼育したラットは、明らかに、骨粗鬆症状態にあった。この骨粗鬆症状態を惹起したラットを、1群6匹づつ(以下の実験例についても同じ)、表7に示す飼料で飼育した。

## 【0033】

【表7】

	A群	B群	C群	D群	E群
カゼイン (%)	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
コーンスターチ (%)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
セルロース (%)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
コーン油 (%)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ビタミン混合物 (%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
蔗糖 (%)	47.05	47.05	47.05	47.05	47.05
ミネラル混合 <sup>①</sup> (%)	2.65	2.65	2.65	2.65	2.65
DL-メチオニン (%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水 分 (%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
乳由来カルシウム (ラクトバル) <sup>②</sup> (%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
-----	-----	-----	-----	-----	-----
乳由来塩基性タンパク質 (mg/100g)	-	10	20	50	100
-----	-----	-----	-----	-----	-----
(総カルシウム量) (mg/100g)	326	326	326	326	326

<sup>①</sup> カルシウムを含まない<sup>②</sup> カルシウム含量16.3%

【0034】4週間後、各試験群のラットの両側大腿骨を摘出し、骨破断力測定装置で骨強度を測定した。その結果を図1に示す。これによると、同量の乳由来のカルシウムを添加した場合、飼料100g中に乳由来の塩基性タンパク質を50mg以上配合した群(D群、E群)では、コントロール群(A群)に比べ大腿骨破断応力が統計的(Tukey-Kramer法)に有意に高い値を示した。

【0035】

【試験例2】実施例1で得られた乳由来の塩基性タンパ

ク質および乳由来のカルシウムとしてラクトバル(DMV社製)を用い、試験例1と同様の方法で、表8に示した飼料により動物実験を行い、その骨強化作用を発現するのに必要な乳由来のカルシウムの量を検討した。また、コントロール群(A~D群)には、カルシウム源として炭酸カルシウムを添加した。

【0036】

【表8】

	A群	B群	C群	D群	E群	F群	G群	H群
カゼイン (%)	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
コーンスターク (%)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
セルロース (%)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
コーン油 (%)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ビタミン混合物 (%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
蔗糖 (%)	49.05	49.05	49.05	49.05	49.05	49.05	49.05	49.05
ミネラル混合*¹ (%)	2.65	2.65	2.65	2.65	2.65	2.65	2.65	2.65
DL-メチオニン (%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水分 (%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
炭酸カルシウム (mg/100g)	250	500	625	1250	—	—	—	—
乳由来のカルシウム								
(ラクトパル) **(mg/100g)	—	—	—	—	613	1226	1533	3067
乳由来の塩基性								
タンパク質 (mg/100g)	100	100	100	100	100	100	100	100
(総カルシウム量)	100	200	250	500	100	200	250	500
	(mg/100g)							

\*¹ カルシウムを含まない

\*\* カルシウム含量16.3%

【0037】骨強度の測定は、実験例1と同様の方法で行った。その結果を図2に示す。一定量の乳由来の塩基性タンパク質を飼料に配合した場合、乳由来のカルシウムを250mg/100g以上配合した群(G群、H群)では、コントロール群(C群、D群)に比べ大腿骨破断応力が統計的(Tukey-Kramer法)に有意に高い値を示した。

## 【0038】

【試験例3】実施例2で得られた塩基性タンパク質を配合した飲用牛乳について、試験例1と同様の方法で、表9に示す飼料を用い乳由来の塩基性タンパク質の添加量とその骨強化作用の関係を検討した。実施例2で得られた乳由来の塩基性タンパク質を含有する飲用牛乳250mlをあらかじめ凍結乾燥し、この粉末31gを配合した。こ

の飲用牛乳粉末中には、10.3mg/gのカルシウムが含まれていた。また、コントロール群(A群)では、カルシウム源として炭酸カルシウムを使用し、飲用牛乳粉末の組成に合わせてカゼイン、ホエータンパク質、乳脂肪、乳糖を配合した。乳由来の塩基性タンパク質の量は、配合した飼料中の乳由来の塩基性タンパク質の量を示すものであるが、これを飼料中に配合した飲用牛乳100ml中の乳由来の塩基性タンパク質の量に換算すると、A群は0mg、B群は2mg、C群は10mg、D群は20mg、E群は40mg、F群は100mgとなる。尚、表中の()内の数値は、飲用牛乳粉末由来のものである。

## 【0039】

【表9】

	A群	B群	C群	D群	E群	F群
飲用牛乳粉末 <sup>①</sup> (g/100g)	-	31	31	31	31	31
カゼイン(%)	6.5	(6.5)	(6.5)	(6.5)	(6.5)	(6.5)
ホエータンパク質(%)	1.5	(1.5)	(1.5)	(1.5)	(1.5)	(1.5)
乳脂肪(%)	8.75	(8.75)	(8.75)	(8.75)	(8.75)	(8.75)
乳糖(%)	11.5	(11.5)	(11.5)	(11.5)	(11.5)	(1.5)
コーンスターク(%)	15	15	15	15	15	15
セルロース(%)	5	5	5	5	5	5
ビタミン混合物(%)	1	1	1	1	1	1
蔗糖(%)	46.15	46.15	46.15	46.15	46.15	46.15
ミネラル混合 <sup>②</sup> (%)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
DL-メチオニン(%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水 分(%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
乳由来塩基性タンパク質 (mg/100g)	-	5	25	50	100	250
炭酸カルシウム(mg/100g)	800	-	-	-	-	-
(総カルシウム量) (mg/100g)	320	320	320	320	320	320

<sup>①</sup> 飲用牛乳250mlを凍結乾燥

カゼイン21.0%、ホエータンパク質4.8%、脂肪28.2%、カルシウム10.3mg/g

<sup>②</sup> カルシウムを含まない

【0040】骨強度の測定試験は、試験例1と同様の方法で行った。その結果を図3に示す。これによると、大腿骨破断応力は、対照群(A群)に比べ、乳由来の塩基性タンパク質を飲用牛乳100ml当たり10mg以上含有するものを粉末化して配合した群(C~F群)で統計的(Tukey-Kramer法)に有意に高い値を示した。また、大腿骨破断応力は、塩基性タンパク質割合の添加量が増加するに従い高い値を示した。

## 【0041】

【試験例4】試験例1と同様の方法で、表10に示す飼料を用い乳由来のカルシウムの添加量とその骨強化作用

の関係を検討した。尚、飼料中、カゼイン、ホエータンパク質、乳脂肪、乳糖は、飲用牛乳500ccを凍結乾燥して得られる粉末に合わせて配合した。コントロール群(A群)ではカルシウム源として炭酸カルシウムを、B~F群では炭酸カルシウムに加えて乳由来のカルシウム(ラクトパル)を添加した。また、乳由来の塩基性タンパク質は、100mg/100gであるが、これを飼料に配合した飲用牛乳粉末の組成から飲用牛乳100cc中の乳由来の塩基性タンパク質の量に換算すると20mgとなる。

## 【0042】

【表10】

	A群	B群	C群	D群	E群	F群
カゼイン(%)	13	13	13	13	13	13
ホエータンパク質(%)	3	3	3	3	3	3
乳脂肪(%)	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
乳糖(%)	23	23	23	23	23	23
コーンスターク(%)	15	15	15	15	15	15
セルロース(%)	5	5	5	5	5	5
ビタミン混合(%)	1	1	1	1	1	1
蔗糖(%)	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9
ミネラル混合*1(%)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
DL-メチオニン(%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水分(%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
乳由来塩基性タンパク質 (mg/100g)	100	100	100	100	100	100
炭酸カルシウム*2(mg/100g)	800	675	613	550	175	50
乳由来カルシウム(mg/100g) (ラクトバル)*3(mg/100g)	—	356	460	614	1534	1840
(乳由来カルシウム総量) (mg/100g)	—	50	75	100	250	300
(総カルシウム量)(mg/100g)	320	320	320	320	320	320

\*1 カルシウムを含まない

\*2 カルシウム含量40%

\*3 カルシウム含量16.3%

【0043】骨強度の測定は、試験例1と同様に行つた。その結果を図4に示す。これによると、大腿骨破断応力は、同量の乳由来の塩基性タンパク質を添加した对照群(A群)に比べ、乳由来のカルシウムを飲用牛乳100ml当たり50mgに相当する量(飼料100g当たり250mg)以上配合した群(E, F群)で統計的(Tukey-Kremar法)に有意に高い値を示した。また、大腿骨破断応力は、乳由来カルシウムの添加量が増加するに従い高い値を示した。

## 【0044】

【試験例5】実施例3で得られた乳由来の塩基性タンパク質を配合したヨーグルトについて、試験例1と同様の方法で、表11に示す飼料を用い、乳由来の塩基性タンパク質の添加量とその骨強化作用の関係を検討した。

尚、A群を除いた各飼料に実施例3で得られた乳由来の塩基性タンパク質を配合したヨーグルト250gを、あらか

じめ凍結乾燥し、粉末31gとして配合した。このヨーグルト粉末中には、10.3mg/gのカルシウムが含まれていた。また、コントロール群(A群)では、カルシウム源として炭酸カルシウムを使用し、ヨーグルト粉末の組成に合わせてカゼイン、ホエータンパク質、乳脂肪、乳糖を配合した。乳由来の塩基性タンパク質の量は、配合した飼料中の乳由来の塩基性タンパク質の量を示すものであるが、これを飼料中に配合したヨーグルト100g中の乳由来の塩基性タンパク質の量に換算すると、A群は0mg、B群は2mg、C群は10mg、D群は20mg、E群は40mg、F群は100mgとなる。表中の()内の数値はヨーグルト粉末由来のものである。

## 【0045】

【表11】

40

30

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

	A群	B群	C群	D群	E群	F群
ヨーグルト粉末 <sup>※1</sup> (g/100g)	-	31	31	31	31	31
カゼイン(%)	6.5	(6.5)	(6.5)	(6.5)	(6.5)	(6.5)
ホエーツンパク質(%)	1.5	(1.5)	(1.5)	(1.5)	(1.5)	(1.5)
乳脂肪(%)	8.75	(8.75)	(8.75)	(8.75)	(8.75)	(8.75)
乳糖(%)	11.5	(11.5)	(11.5)	(11.5)	(11.5)	(11.5)
コーンスターク(%)	15	15	15	15	15	15
セルロース(%)	5	5	5	5	5	5
ビタミン混合(%)	1	1	1	1	1	1
蔗糖(%)	46.15	46.15	46.15	46.15	46.15	46.15
ミネラル混合 <sup>※2</sup> (%)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
DL-メチオニン(%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水分(%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
乳由来塩基性タンパク質 (mg/100g)	-	5	25	50	100	250
炭酸カルシウム <sup>※3</sup> (mg/100g)	800	-	-	-	-	-
(総カルシウム量)(mg/100g)	320	320	320	320	320	320

\*1カゼイン21.0%、ホエーツンパク質4.8%、脂肪28.2%、カルシウム10.3mg/g

\*2カルシウムを含まない

\*3カルシウム含量40%

【0046】骨強度の測定は、試験例1と同様な方法で行った。その結果を図5に示す。これによると、大腿骨破断応力は、対照群(A群)に比べ、乳由来の塩基性タンパク質を100g当たり10mg以上含有するヨーグルトを粉末化して配合した群(C~F群)で統計的(Tukey-Kremar法)に有意に高い値を示した。また、大腿骨破断応力は、塩基性タンパク質画分の添加量が増加するに従い高い値を示した。

#### 【0047】

【試験例6】実施例4で得られた乳由来の塩基性タンパク質を配合したプロセスチーズについて、試験例1と同

様の方法で、表12に示す飼料を用い、乳由来の塩基性タンパク質の添加量とその骨強化作用の関係を検討した。乳由来の塩基性タンパク質の量は、配合した飼料中の乳由来の塩基性タンパク質の量を示すものであるが、これを飼料中に配合したチーズ100g中の乳由来の塩基性30タンパク質の量に換算すると、A群は0mg、B群は10mg、C群は20mg、D群は50mg、E群は100mg、F群は150mgとなる。

#### 【0048】

【表12】

	A群	B群	C群	D群	E群	F群
チーズ*1 (g)	—	50	50	50	50	50
カゼイン (g)	15	—	—	—	—	—
乳脂肪 (g)	12	—	—	—	—	—
コーンスターク (g)	15	15	15	15	15	15
セルロース (g)	5	5	5	5	5	5
ビタミン混合 (g)	1	1	1	1	1	1
蔗糖 (g)	47.4	24.4	24.4	24.4	24.4	24.4
ミネラル混合*2 (g)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
DL-メチオニン (g)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水 分 (g)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
乳由来塩基性						
タンパク質 (mg/100g)	—	5	10	25	50	75
炭酸カルシウム (mg/100g)	775	—	—	—	—	—
( 総カルシウム量 )	310	310	310	310	310	310
		(mg/100g)				

\*1 タンパク質30%、脂肪24%、カルシウム310mg/50g

\*2 カルシウムを含まない

【0049】骨強度の測定は、試験例1と同様に行つた。その結果を図6に示す。これによると、大腿骨破断応力は、対照群(A群)に比べ、乳由来の塩基性タンパク質を100g当たり50mg以上含有するチーズを飼料に配合した群(D、E、F群)で統計的に有意に高い値を示した。また、大腿骨破断応力は、塩基性タンパク質画分の添加量が増加するに従い高い値を示した。

【0050】

【比較例1】実施例4で得られた塩基性タンパク質濃縮物を配合したプロセスチーズについて試験例1と同様の方法で表13に示す飼料を用い、動物実験により、その骨強化作用をカルシウム源として炭酸カルシウムまたは牛骨粉を用いた場合と比較した。尚、表中の( )内の数値は、チーズ由来のものである。

【0051】

30 【表13】

	A群	B群	C群
チーズ <sup>•1</sup> (g)	—	—	50
カゼイン (g)	15	15	(15)
乳脂肪 (g)	12	12	(12)
コーンスターク (g)	15	15	15
セルロース (g)	5	5	5
ビタミン混合物 (g)	1	1	1
蔗糖 (g)	47.4	47.4	47.4
ミネラル混合 <sup>•2</sup> (g)	2.3	2.3	2.3
DL-メチオニン (g)	0.3	0.3	0.3
水分 (g)	2.0	2.0	2.0
乳由来塩基性タンパク質 (mg)	50	50	(50)
炭酸カルシウム (mg)	775	—	—
牛骨粉 <sup>•3</sup> (mg)	—	1080	—
(総カルシウム量) (mg)	310	310	310

•1 タンパク質30%、脂肪24%、カルシウム310mg/50g

•2 カルシウムを含まない

•3 カルシウム含量28.7%

【0052】骨強度の測定は試験例1と同様の方法で行った。その結果を図7に示す。これによると、同量の乳由来塩基性タンパク質画分と同量のカルシウムを含んでいても、カルシウム源として炭酸カルシウム(A群)、牛骨粉(B群)を加えたものよりチーズ中のカルシウムをカルシウム源として加えたもの(C群)の大腿骨破断応力が統計的に有意に高い値を示した。

【0053】

【比較例2】

①乳由来の塩基性タンパク質画分を含まないヨーグルト粉末を配合した飼料(A群)、②乳由来の塩基性タンパク

質画分を含まないヨーグルト粉末に乳由来のカルシウムを強化した飼料(B群)、③乳由来の塩基性タンパク質画分を含んだヨーグルト粉末を含有する飼料(C群)をそれぞれ調製し、これにより動物実験を行うことで、乳由来のカルシウムのみを強化した場合と乳由来のカルシウムと乳由来の塩基性タンパク質画分を強化した場合の骨強化作用を、表14に示す飼料を用いて、比較実験を行つた。尚、表中の( )内の数値は、ヨーグルト粉末由来のものである。

【0054】

【表14】

	A群	B群	C群
ヨーグルト粉末*1 (g)	31	31	31
カゼイン (g)	(6.5)	(6.5)	(6.5)
ホエーツンパク質 (g)	(1.5)	(1.5)	(1.5)
乳脂肪 (g)	(8.75)	(8.75)	(8.75)
乳糖 (g)	(11.5)	(11.5)	(11.5)
乳由来塩基性タンパク質 (mg)	—	—	(50)
<hr/>			
コーンスターク (g)	15	15	15
セルロース (g)	5	5	5
ビタミン混合物 (g)	1	1	1
蔗糖 (g)	46.15	46.15	46.15
ミネラル混合*2 (g)	2.3	2.3	2.3
DL-メチオニン (g)	0.3	0.3	0.3
水 分 (g)	2.0	2.0	2.0
<hr/>			
乳由来カルシウム			
(ラクトパル)(mg/100g)*3	—	1309	—
(総カルシウム量) (mg/100g)	310	427	310

\*1 ヨーグルト 250gを凍結乾燥

カゼイン21.0%、ホエーツンパク質4.8%、脂肪28.2%、カルシウム10.3mg/g

\*2 カルシウムを含まない

\*3 カルシウム含量16.3%

【0055】骨強度の測定は試験例1と同様の方法で行った。その結果を図8に示す。A群(コントロール群)とB群(カルシウム強化群)の比較では、B群に統計的な有意差は認められなったが、A群とC群(乳由来の塩基性タンパク質添加群)の比較ではC群のラットの大脛骨破断応力が統計的に有意に大きいという結果を得た。このことから、骨強化作用は、乳由来のカルシウムと乳由来の塩基性タンパク質画分を同時に配合した場合に最も効果があり、乳由来のカルシウムを強化だけでは十分な骨強化作用が期待できないことが確認された。

#### 【0056】

【発明の効果】本発明の乳由来の塩基性タンパク質と乳由来のカルシウムを含有する組成物は、カルシウムの吸収率を大幅に向上させ、骨強化作用を増強する。また本発明の骨強化作用を有する組成物は、経口投与製剤または飲食品の形態で摂取することができ、乳を原料としているために全く副作用がなく、特に飲食品の形態の場合には、日常の食生活の中で摂取することができるため、各種の骨関節疾患、特に骨粗鬆症の予防あるいは治療に有効である。また、成長期の学童が摂取することにより、骨強化に有効である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】は、試験例1における、乳由来の塩基性タンパクの配合量を変化させた時の骨強度の測定結果を示すグラフである。

【図2】は、試験例2における、炭酸カルシウムまたは乳由来のカルシウムの配合量を変化させた時の骨強度の測定結果を示すグラフである。

【図3】は、試験例3における、乳由来の塩基性タンパク質を配合した飲用牛乳の乾燥粉末を飼料に配合した時の骨強度の測定結果を示すグラフである。

【図4】は、試験例4における、一定量の乳由来の塩基性タンパク質を配合し、更に炭酸カルシウムと乳由来のカルシウムを同時に配合して、それぞれの量を変化させた時の骨強度の測定結果を示すグラフである。

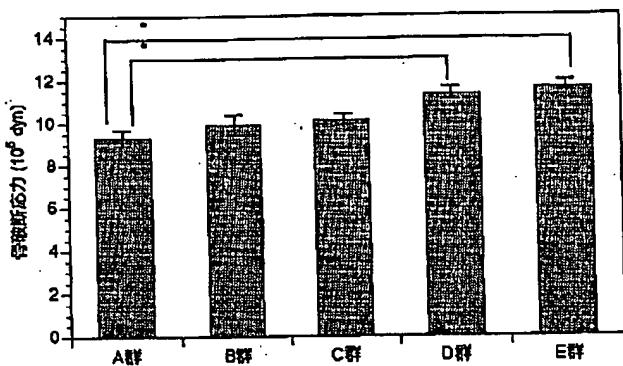
【図5】は、試験例5における、塩基性タンパク質を添加したヨーグルトを飼料に配合した時の骨強度の測定結果を示すグラフである。

【図6】は、試験例6における、塩基性タンパク質濃縮物を添加したプロセスチーズを飼料に配合した時の骨強度の測定結果を示すグラフである。

【図7】は、比較例1における、カルシウム源として炭酸カルシウム、牛骨粉、プロセスチーズを飼料に配合した時の骨強度の測定比較結果を示すグラフである。

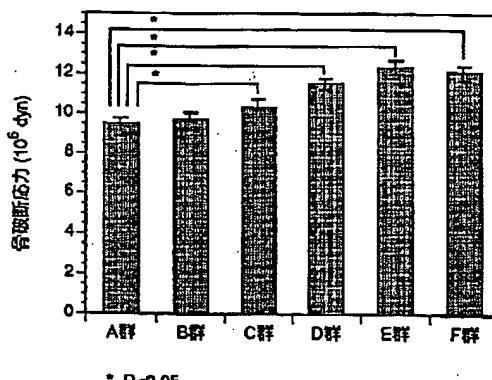
【図8】は、比較例2における、カルシウム源として、ヨーグルト粉末およびこれに乳由来のカルシウムを添加した場合と更に乳由来のカルシウムに乳由来の塩基性タンパク質画分を飼料に添加した場合の骨強度の測定比較結果を示すグラフである。

【図1】



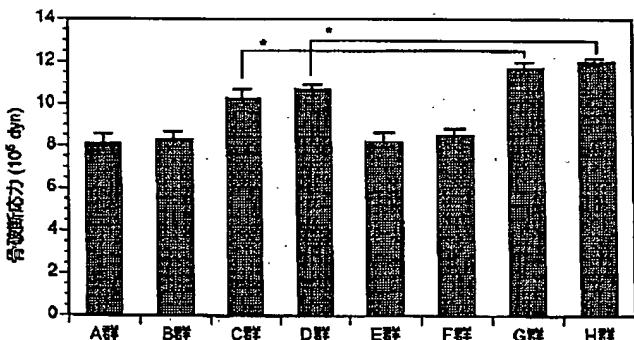
\*, P&lt;0.05

【図5】



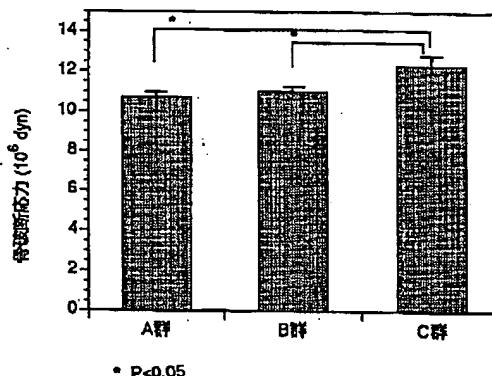
\*, P&lt;0.05

【図2】



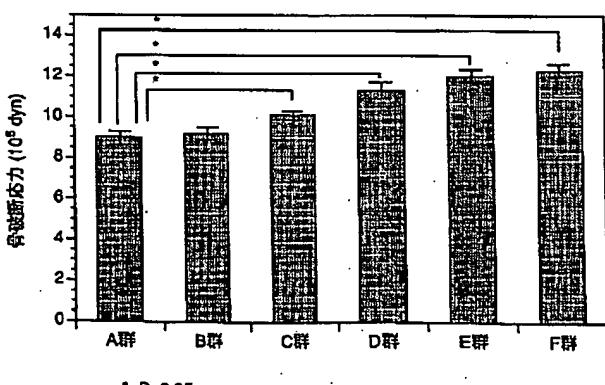
\*, P&lt;0.05

【図7】



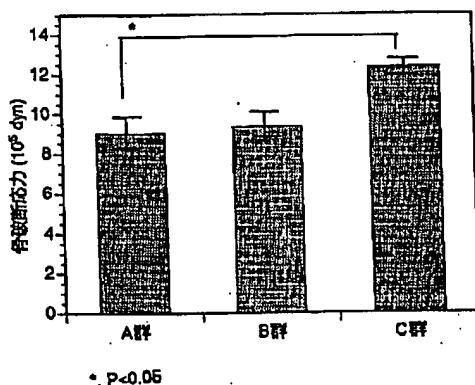
\*, P&lt;0.05

【図3】



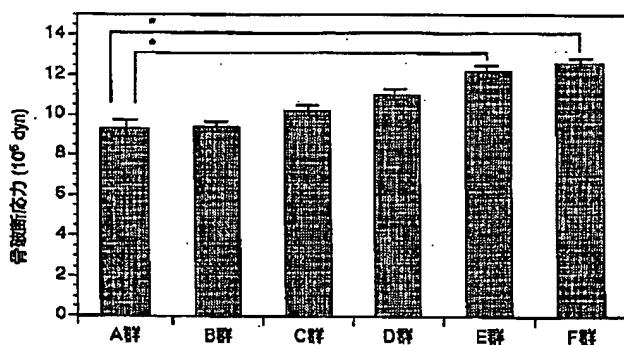
\*, P&lt;0.05

【図8】



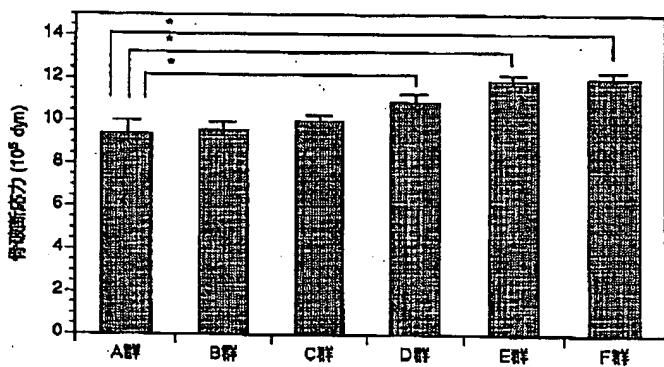
\*, P&lt;0.05

【図4】



\*, P&lt;0.05

【図6】



\*, P&lt;0.05

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 C 19/00				
A 2 3 L 1/30	A			
A 6 1 K 38/23				
C 0 7 K 1/18		8318-4H		
14/47				
14/65		8318-4H		
// A 6 1 K 35/20		7431-4C		
(A 6 1 K 38/16	AB J			
35:20)				
		(A 6 1 K 37/14	AB J	
		35:20)		